



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Hortobágyi N. Gábor
(Gabriel N. Hortobagyi)

A NEOADJUVÁNS KEMOTERÁPIA SZEREPE A PRIMER EMLŐRÁK TERÁPIÁJÁBAN

CURRENT ROLE OF THE NEOADJUVANT
CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF
PRIMARY BREAST CANCER



Terintetes vagy 97
 leendő székelybirtokosok 32. Ba egy székely
 székelybirtokosok választott tag, a székelybirtokosok kivétel
 székelybirtokosok tartozó dolgozat felolvasásával,
 keményes megnevezés székelybirtokosok kivétel
 legkezebb egy év alatt székelybirtokosok kivétel
 székelybirtokosok megnevezésénél.
 székelybirtokosok, melyekben kivált székelybirtokosok
 székelybirtokosok megnevezésénél: de ha

Legfeljebb egy év alatt vértől mentesítendő."

Leketűzti esetek, melyekben kivált vidéken la-
gátoltatnak a határidőket megtartani: de hallgat-
ván a szabály meg nem tartatását, amellyel
mint összes szabályzatunkat erőltetvén tekintem
következésképpen figyelmeztetnem a T. Akadé-
miának szülőjeit.

1866. évi közlésekben hozatik tehát, hogy egyelőre a
szülői jog gyakorlását által meg nem nem-
szülői jog gyakorlására állították, az 1866.

mint összes ^{száma} következési ügyére figyelmeztet
szükségtelen.
Indoklásnyba hozatik tehát, hogy egyelőre az
1861. ^{rends.} 194. ^{194.} választott s szérfoglalás által meg nem
tett ^{rends.} tagok nevei a névanyagból kitöröltesse, az 1861.
évsz.ig választottak a pályára emelhetessék, jö-
vőre pedig a kitörölt hivatal oda utasítható, hogy
evidenciában tartás végett az újban választottakat,
míg szék nem foglaltat, a sorozatba fel ne vegye.

l, jan. 26. 1865.

1. Baller's Moir
 2. Lacy
 3. Hollan Emige

853
1865

13 Kennedy Ligon
Montclair Lissly
John Henry
r. rag John Frank rag
George Lissly

Hortobágyi N. Gábor (Gabriel N. Hortobagyi)

A NEOADJUVÁNS KEMOTERÁPIA SZEREPE

A PRIMER EMLŐRÁK TERÁPIÁJÁBAN

CURRENT ROLE OF THE NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

IN THE TREATMENT OF PRIMARY BREAST CANCER

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

INAUGURAL LECTURES
AT THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES

A 2004. május 3-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Inaugural lectures by new members
elected on 3 May, 2004

Hortobágyi N. Gábor (Gabriel N. Hortobágyi)

A NEOADJUVÁNS KEMOTERÁPIA
SZEREPE A PRIMER EMLŐRÁK
TERÁPIÁJÁBAN

CURRENT ROLE OF THE NEOADJUVANT
CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT
OF PRIMARY BREAST CANCER



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2005. február 9-én
Delivered on 9 February, 2005

Sorozatszerkesztő • Series editor: Bertók, Krisztina

Olvasószerkesztő • Copy editor: Laczkó, Krisztina

Fordító • Translator: Baldauf, Zsolt

Angol nyelvi lektor • English reader: Torkos, Béla

Borító és tipográfia • Cover and typography: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-757-0

© Hortobágyi N. Gábor (Gabriel N. Hortobágyi)

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia • Published by the Hungarian Academy of Sciences
Kiadásért felel • Person in charge of publication: Lovász, László, az MTA elnöke • President of HAS
Felelős szerkesztő • Editor-in-chief: Kindert, Judit
Nyomdai munkálatok • Printed by: Kódex Könyvgyártó Kft.

Bevezető

Az emlőrák a leggyakoribb tumor Nyugat-Európában és Észak-Amerikában, és világszerte növekszik a gyakorisága. 2005-ben 1,1 millió új eset diagnosztizálását valószínűsítették a világban (1). Ha korán diagnosztizálják, az emlőrák jól gyógyítható. Az Amerikai Ráktársaság 2006-ra az emlőrák öt éves túlélési idejét 98%-ra becsülte (2). Ez a prognózis lényeges javulást jelent az elmúlt 30 év esélyeihez képest. A javulás a korai diagnózishoz kapcsolható, a mammográfiái szűrés elterjedése következtében Észak-Amerikában és Európában (3). Az eredmények az 1970 óta tartó multidiszciplináris kezelési programok javuló hatékonyságához is köthetők (4). A kezelési programok fontos részét képezik a szisztémás adjuváns terápia. Az individuális randomizált klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy az adjuváns kemoterápia szignifikán-

Introduction

Breast cancer is the most common cancer of women in North America and Western Europe and is increasing in frequency around the world. For 2005 it was estimated that well over 1,100,000 new cases would be diagnosed worldwide.(1) Diagnosed early, breast cancer is highly curable. In localized stages, the 5-year relative survival rates reported by the American Cancer Society in 2006 are around 98%.(2) This represents a substantial improvement in outcome over the past 30 years. Some of this improvement can be attributed to earlier diagnosis, due to the widespread use of screening mammography in North America and Europe. (3) Some of the improvement is the result of increasingly effective multidisciplinary treatment programs developed since 1970.(4) An important part of these treatment programs is

san csökkenti az emlőrák kiújulását és mortalitását. Továbbá az összes vizsgálat randomizált metaanalízise kimutatta, hogy az antraciklintartalmú kezelés sokkal hatékonyabb volt, mint az antraciklint nem tartalmazó kombinációs kezelések. Az ugyanazzal a kombinációval végzett hat hónapos kezelés optimális terápiás hatékonyságúnak bizonyult. A kezelés hatása nagyobb volt az 50 évnél fiatalabb nőknél. A taxánok hozzáadása és a kemoterápia nagy dózisi használata tovább növelte a terápia hatékonyságát (5). Más klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tamoxifen használata szignifikánsan csökkentette a rák kiújulását és a mortalitást, és ez a hatás független volt a beteg korától és hormonreceptor-státuszától. Nemrégiben beszámoltak arról, hogy a petefészek-eltávolítás vagy a petefészek szuppressziója hatékony volt a menopauza előtti emlőrákos nők esetében, és az aromatázgátlók hatásosabbak és jobban tolerálhatók, mint a tamoxifen a menopauza utáni nőknél (4; 6–8).

systemic adjuvant therapy. Individual randomized trials have demonstrated that adjuvant chemotherapy significantly reduces annual odds of recurrence and death. A meta-analysis of all randomized trials confirmed these findings and determined that anthracycline-containing regimens were more effective than non-anthracycline-containing combinations, and that about six months of chemotherapy with the same regimen provided optimal therapeutic effects. The effects were greater in women younger than age 50. The recent addition of taxanes and dose-dense administration of chemotherapy improved further the efficacy of chemotherapy. (5) Other clinical trials have shown that tamoxifen significantly reduced annual odds of recurrence and death, and that this effect was independent of age and menopausal status. More recently, it was reported that ovarian ablation or suppression was substantially effective for premenopausal women and that aromatase inhibitors were more effective and somewhat better tolerated than tamoxifen for postmenopausal women. (4;6-8)

Történeti háttér

Jóllehet a primer emlőrák szisztémás terápiájában szerzett tapasztalatok nagy része a posztoperatív (adjuváns) kezelésből származik, kiterjedt tapasztalatok gyűltek össze a preoperatív (neoadjuváns) kemoterápiával az elmúlt 30 évben (9). A kezdeti megfigyelések a lokális, általában inoperábilis emlőrákokra fókuszáltak (10). Ezekben az esetekben a neoadjuváns kemoterápia a kezelésre való válasz mérésére és az inoperábilis tumor méretének operálható méretűvé csökkentésére szolgált. Az inoperábilis emlőtumорок túlnyomó többségében elérhető volt ez az eredmény. A nagy kiterjedésű emlőtumорок 70–80%-ában legalább 50%-os zsugorodást lehetett elérni a tumorok keresztmetszetében, és ez átlagosan mintegy 66%-os tumorméret-csökkenést eredményezett. Ezeknek az új terápiás eredményeknek a fényében sok beteg, aki korábban csak palliatív kezelésben részesülhetett, gyógyító kezelésbe is bevonhatóvá vált. A neoadjuváns kemoterápia talán legnagyobb erejű pozitív hatása

Historical background

While most of the experience with systemic therapy of primary breast cancer was obtained in the postoperative (adjuvant) setting, extensive experience has been obtained with preoperative (neoadjuvant) chemotherapy over the same 30 years.(9) The initial experience focused on locally advanced, usually inoperable breast cancer.(10) In these cases, neoadjuvant chemotherapy was used to obtain an objective response and consequently, sufficient reduction in tumor volume to convert an inoperable tumor into a resectable neoplasm. Such results could be accomplished in the great majority of inoperable tumors, since 70% to 80% of these very large tumors achieved at least a 50% reduction in bidimensional area, which corresponds, on average, to about a 66% reduction in volume. With this background, many patients previously eligible for palliative therapy only, became candidates for treatments with curative intent. Perhaps the most dramatic example of the contribution of neoadjuvant

az emlőrák kezelésében, a gyulladásos emlőrákos betegek túlélésének drámai növekedésében érzékelhető (11). A neoadjuváns kemoterápia bevezetése előtt a betegek 95%-ában alakult ki távoli áttét, és gyakorlatilag mindegyik ilyen páciens meghalt a diagnózist követő két év alatt. Az öt éves túlélési esélyt egybehangzóan 5% alá tették. A neoadjuváns kemoterápia bevezetésével a daganat hosszú távú kiújulásának az esélye 60–70%-ra csökkent, és az öt éves túlélés esélye a 40%-hoz közelített a legtöbb vizsgálatban. Mivel a gyulladásos emlőrákos betegek korábban nem minősültek operálhatónak, a neoadjuváns terápia kitágította a kezelési lehetőségek tárházát ezekben az esetekben a kizárólagos palliatív terápia felől a betegek gyógyulásának az irányába. Hasonló eredményeket lehetett elérni a nem gyulladásos helyi emlőrákok esetében. A korai 80-as években az inoperábilis, lokálisan kiterjedt tumorok kezelésében szerzett tapasztalatok alapján bevezették a neoadjuváns kemoterápiát a nagy, de operábilis emlőtumorok esetében is. Ezek a daganatok az összes

chemotherapy to the management of breast cancer was the improved survival of patients with inflammatory breast cancer.(11) Before the introduction of neoadjuvant chemotherapy, about 95% of patients with inflammatory breast cancer developed distant metastases and virtually all of them died within two years of diagnosis. Five-year survival rates were uniformly reported to be less than 5%. After the introduction of neoadjuvant chemotherapy, long-term systemic recurrence rates dropped to 60–70% and five-year survival rates approached 40% in most reports. Since patients with inflammatory breast cancer were not considered operable to begin with, this new treatment changed treatment options from exclusive palliative care to the possibility of cure for many patients. Similar experience was obtained with non-inflammatory, locally advanced breast cancer. In the early 1980s, based on the observations with inoperable, locally advanced tumors, neoadjuvant chemotherapy was also introduced to the treatment of large, but operable breast cancers. These included

III. stádiumú emlőrákot és a II. stádiumú emlőrákok többségét jelentették. A kisebb stádiumbeosztású, korai tumorok kezelésében elért sikerek még eredményesebbek voltak, és több vizsgálat is hangsúlyozta, hogy a neoadjuváns kemoterápiával és a tumor méretének csökkentésével lehetővé vált az emlőmegtartó műtétek elvégzése a korábban csak radikális műtetre alkalmas betegek számára. Számos randomizált klinikai vizsgálat igazolta ezeket a megfigyeléseket az emlőmegtartó műtétszámok növekedésének a dokumentálásával (12; 13). Ezek a vizsgálatok alátámasztották azt, hogy a neoadjuváns kemoterápia képes teljesen gyógyult eseteket is eredményezni, amelyek átlagos túlélési rátája hasonló a posztoperatív időszakban – adjuváns körülmények között – alkalmazott kemoterápiához. A szisztémás neoadjuváns terápiával kapcsolatban nem számoltak be sebészi és sugárterápiával társult komplikációról. Ezen bizonyítékok alapján kiszélesítették a neoadjuváns kemoterápia indikációját.

all stage III, and many stage II breast cancers. Success with these somewhat earlier tumors was even greater, and several reports emphasized that neoadjuvant chemotherapy and the subsequent reduction in tumor extent made breast-conserving surgery a clear possibility for many of these patients, previously only eligible for radical surgical treatment. A number of randomized trials confirmed these observations, documenting a clear increase in breast-conserving surgery rates.(12;13) These same trials indicated, however, that neoadjuvant chemotherapy produced disease-free and overall survival rates similar to, but not superior to the same chemotherapy administered in the postoperative (or adjuvant) setting. No increase in surgical or radiotherapy-associated complications has been reported in association with neoadjuvant systemic therapy. With this evidence at hand, a number of indications were validated for neoadjuvant chemotherapy and will be described below.

A neoadjuváns kemoterápia elfogadott indikációi

- *A lokálisan kiterjedt emlőrák.* Ez volt a neoadjuváns kemoterápia első elfogadott indikációja. A tumor térfogatának számottevő csökkenése gyakran eredményezi a primer tumor és regionális áttéteinek staging besorolásbeli visszaminősítését. A betegek 10–30%-ában figyelhető meg patológiailag teljes remisszió a tumor kezelés előtti tulajdonságainak, az alkalmazott terápiás stratégiának és a remisszió kritériumainak megfelelően. A neoadjuváns kemoterápiát sebészi reszekció, radioterápia és – szükséges esetén – endokrin terápia követte.
- *Gyulladásos emlőrák.* Ez a lokálisan kiterjedt emlőrák altípusa, talán a legagresszívabb típusú emlőtumor. A neoadjuváns kemoterápia bevezetése előtt e betegek 90%-ában két éven belül kiújultak a tumoros áttétek, és az öt éves túlélés egységesen 5%-nak bizonyult. Jelenleg a neoadjuváns kemoterápia bevezetésével e be-

Established indications for neoadjuvant chemotherapy

- *Locally advanced breast cancer* – This was the first indication for neoadjuvant chemotherapy. Marked reduction in tumor volume often results in downstaging of primary tumor and regional metastases; pathological complete response (pCR) is observed in 10% to 30% of patients, depending on pretreatment characteristics, treatment regimen used and criteria for defining pCR. Neoadjuvant chemotherapy is usually followed by surgical resection, radiotherapy and, if appropriate, by endocrine therapy in these cases.
- *Inflammatory breast cancer (IBC)* – This is a subtype of locally advanced breast cancer, perhaps the most aggressive category. Before the introduction of neoadjuvant chemotherapy, more than 90% of patients with IBC would develop recurrence or metastases within two years, and

tegek 30–50%-a él meg öt éves betegségmentes időszakot, és a tumor kiújulása igen ritka.

- *Nagyméretű, operálható emlőrák.* Ez a kategória a T₃ vagy a T₂ beosztású primer tumorokra vonatkozik, amelyekben nincs kiterjedt nyirokcsomóáttét. A legtöbb beteg nem alkalmas emlőmegtartó műtetre a tumor kiterjedt mérete miatt. Viszont a neoadjuváns terápia alkalmazásával e betegek esetében is lehet emlőmegtartó műtétet végezni.

Kísérletes indikációk

- *A terápiára adott válasz in vivo meghatározása.* A posztoperatív adjuváns kemoterápiát általában „vakon” alkalmazzák, mivel a primer tumor eltávolítása után nincs többé lehetőség a kemoterápia hatékonyságának az ellenőrzésére. A neoadjuváns kemoterápia alkalmazásánál azonban a kezelésre válaszoló betegek esetében mérhető a primer tumor méretének a zsugorodása, mialatt a terápiaerezisztens daganatoknál nem látható változás, vagy éppen a tumor mére-

the five-year survival rates were uniformly under 5%. Currently, patients with IBC experience a 30% to 50% five-year disease-free survival rate and late relapses are uncommon.

- *Large, operable breast cancer –* This usually refers to patients with T₃ or T₂ primary tumors, without advanced nodal disease. Because of tumor size, most of these patients are excluded from breast conserving therapies; with neoadjuvant chemotherapy, many become excellent candidates for breast-conserving surgery.

Investigational indications:

- *In vivo determination of response to therapy.* Postoperative adjuvant chemotherapy is administered “blindly”, since after removal of the primary tumor there is nothing to monitor to determine the efficacy of chemotherapy. In contrast, in the case of neoadjuvant chemotherapy, responding patients have measurable reduc-

tének növekedése tapasztalható. A terápiára adott válaszkészség valós idejű monitorozásának lehetősége az ineffektív kemoterápia korábbi felfüggesztését és a nem keresztrezisztens (remélhetőleg hatékonyabb) citotoxikus, illetve más tumorelles terápia bevezetésének a lehetőségét teremti meg (14; 15). Habár ez az indikáció logikusnak tűnik, betegeken való használata még további megfelelő klinikai vizsgálatokban alkalmazott megerősítésre vár.

- *Az új ágensek használatának gyors bevezetése.* Amennyiben a patológiai igazolt teljes remisszió elfogadottá válik, mint a hosszú távú túlélés megfelelő intermedier végpontja, az új gyógyszerek sokkal gyorsabban alkalmazhatók lennének anélkül, hogy a nagy adjuváns terápiát használó klinikai vizsgálatok eredményeire várakozni kellene. Ez a lehetséges alkalmazás több jelenleg folyó klinikai kísérlet tárgya (16–20).
- *A mechanisztikus kutatás biológiai modellje.* Mivel a preoperatív kemote-

tion in primary tumor volume, while those with resistant tumors evidence no change or increasing tumor measurements. This ability to determine response to therapy in real time could lead to early discontinuation of ineffective chemotherapy regimens and early introduction of a non-cross-resistant (and hopefully, more effective) cytotoxic or other antitumor treatment. (14;15) While this indication appears logical, demonstration of its utility in patient care awaits completion of appropriate clinical trials.

- *Rapid introduction of new agents –* Since determination of outcomes can be shortened if pCR were accepted as an appropriate intermediate endpoint for long-term survival, new drugs could be introduced much faster, without awaiting the outcomes of large adjuvant clinical trials. This potential indication is currently the subject of several clinical trials. (16–20)

rápia alatt a primer tumor a helyén marad, folyamatosan meg lehet határozni szövettanilag a kezelés biológiai hatékonyságát a rosszindulatú tumorsejteken. Ez fontos új információkat szolgáltathat a kemoterápia biológiai hatékonyságának a jobb megértéséhez (21; 22).

A kezelés biológiai hatékonysága

Közel két évtizeddel ezelőtt azt tapasztalták, hogy a neoadjuváns kemoterápiával kezelt betegek egy kis csoportja kiváló terápiás válaszkésztséget mutatott, illetve a műtéti feltáráskor nem találtak hisztopatológiailag megerősített tumoros maradványterületeket (23). Ez a csoport az antraciklinalapú kombinációs kezelést kapott betegek mintegy 10%-át, valamint az antraciklin és a taxán kombinációjával kezelt betegek 30%-át tette ki. Az optimális antraciklin-taxán kombináció meghatározása még várat magára. Újabb vizsgálatok kimutatták, hogy az alkalmazott kombinációs kezelés mellett a tumorsejtek több molekuláris tulajdonsága is szoros összefüggést mutatott a teljes remisszió való-

- *Biological model for mechanistic research* – Since the primary tumor remains in place during preoperative chemotherapy, it can be sampled repeatedly to determine the biological effects of treatment on the malignant cell. This should lead to important new information and a better understanding of the biological effects of chemotherapy.(21;22)

Biological correlates of treatment

It was noted over two decades ago that a small number of patients treated with neoadjuvant chemotherapy would achieve an excellent response to therapy and, at the time of surgical resection, would have no detectable evidence of residual disease by histopathology (pCR).(23) This group represented about 10% of all patients treated with an anthracycline-based combination regimen, and up to about 30% of patients treated with an anthracycline and a taxane. The optimal anthracycline-taxane regimen remains to be defined. More recent reports suggested that in ad-

színűségével. Az ösztrogénreceptort nem tartalmazó tumorokban 3–6-szor nagyobb volt a kórszövettanilag igazolt teljes remisszió gyakorisága az ösztrogénreceptort tartalmazó tumorokhoz képest (24; 25). Magasabb stádiumbeosztással bíró tumorok gyakrabban és érzékenyebben válaszoltak a terápiára az alacsony stádiumbeosztású emlőtumoroknál (26). A kisméretű tumorok kórszövettanilag igazolt teljes remissziója gyakoribbnak bizonyult, mint a nagy tumorokéi (27). A basaloide elhelyezkedésű tripla negatív receptorstruktúrával rendelkező tumorok esetében gyakoribb volt a kórszövettanilag igazolt teljes remisszió, mint a luminalis A és B típusú tumorok esetében, vagy azoknál, amelyek az egészségeshez hasonló génexpressziós profillal bírtak (28). Amíg a magas ösztrogénreceptor-tartalmú tumorok esetében ritkán lehetett tapasztalni kórszövettanilag igazolt teljes remissziót, hasonlóan kedvező prognózist mutattak, mint az ösztrogénreceptort nem exprimálók, ha kemoterápiás kezelést kaptak (29).

dition to the regimen being used, several tumor characteristics were closely correlated with the probability of achieving pCR. Estrogen receptor-negative tumors had 3 to 6-fold higher pCR rates, compared to tumors with high estrogen receptor content(24;25); high-grade tumors would also respond more frequently and completely than low grade breast cancers.(26) Smaller tumors achieved pCR with greater frequency than larger tumors.(27) Finally, tumors with triple-negative receptors or basaloide profiles achieved pCR with much higher frequency than tumors with luminal A or B tumors, or those with normal-like gene expression profile.(28) While tumors with strongly positive ER-receptor expression rarely achieved pCR, they had the same good prognosis once they achieved it than their ER-negative counterparts.(29)

Additional observations underlined the importance of considering not only the primary tumor but also the regional lymph nodes in the definition of pCR. Our work suggested

A további megfigyelések nemcsak a primer tumor fontosságát hangsúlyozták, hanem a regionális nyirokcsomók szerepét is a kórszövettanilag igazolt teljes remisszióban. A munkánkból az a következtetés vonható le, hogy azoknál a rákos betegeknél, akiknél kórszövettanilag igazolt teljes remisszió volt megfigyelhető az emlőben, de a nyirokcsomókban nem, a betegség gyakoribb kiújulását lehetett tapasztalni hasonló stádiumbeosztású rákos betegekhez képest, akik teljes remissziót értek el úgy az emlőben, mind a nyirokcsomókban (30; 31). Továbbá a citológiai igazolt hónalji nyirokcsomó-érintettséggel kemoterápiát kezdő betegek, akik kórszövettanilag igazolt teljes remissziót értek el a nyirokcsomókban, kiváló prognózissal gyógyultak, független attól, hogy az emlőben kórszövettanilag igazolt teljes remisszió volt-e tapasztalható.

Számos tanulmány látott napvilágot a kemoterápia és a trastuzumabkezelés kombinációját alkalmazva a HER2-t exprimáló emlőtumorokban neoadjuváns terápiás alkalmazásban (32–36). A kórszövettanilag igazolt teljes

that patients who achieved pCR in the breast but not in regional lymph nodes had higher rates of recurrence than similar stage patients who achieved pCR in both the breast and the lymph nodes.(30; 31) Conversely, patients who started chemotherapy with cytologically documented involvement of axillary lymph nodes and who achieved a pCR in lymph nodes had an excellent prognosis, regardless of whether there was also a pCR in the breast.

There have been a number of recent reports combining chemotherapy with trastuzumab for HER2-overexpressing/amplified tumors in the neoadjuvant setting.(32–36) The pCR rates for these combinations ranged between 15% and 45%, indicating the substantive efficacy of this combination. A recently reported randomized trial was terminated early because at an interim analysis the differences in pCR between the two arms exceeded the predicted difference on which the statistical considerations were based. (20) In this trial, patients with large primary tumors

remisszió ezekben a kombinációkban 15–45% körüli volt, és ez ennek a kombinált kezelésnek a hatékonyságát bizonyította. Egy friss randomizált klinikai vizsgálatot fel kellett függeszteni, mert a kórszövettanilag igazolt teljes remisszió a kísérlet két fázisában meghaladta azt az elvárt értéket, amelyre a statisztikai megfigyeléseket alapozták volna (20). Ebben a kísérletben a nagyméretű primer emlőtumoros betegek hetenként 12 adag paclitaxelt kaptak, amelyet a következő kombinációs kezelés követett: fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid és véletlenszerűen kiválasztott betegeken trastuzumab, a mintegy 6 hónapig tartó kemoterápia alatt. Ezután a betegek mind egyikét megoperálták, radioterápiát kaptak (amennyiben indikált volt), és endokrinkezelés alá vetették őket – amennyiben a tumor ösztrogén- vagy progeszteronreceptor expímáló volt. A kórszövettanilag igazolt teljes remisszió értéke trastuzumabkezeléssel, illetve a nélkül 26%, illetve 65% volt, az utánkövetés ideje meghaladta a 30 hónapot. A tumor visszatérését vagy kardialis toxicitást nem figyeltek meg a trastuzumabkezelést kapott csoportban.

were treated with 12 doses of weekly paclitaxel followed by four cycles of a combination of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide and were randomly assigned to receive trastuzumab during the entire length of chemotherapy (about 6 months) or not. Subsequently, all patients underwent definitive surgery, radiotherapy (if indicated) and endocrine therapy if the tumor was estrogen receptor or progesterone receptor-positive. The pCR rates without and with the addition of trastuzumab were 26% and 65%; with a median follow-up now exceeding 30 months, there have been no relapses, nor clinical cardiac toxicity in the trastuzumab group.

Molecular correlative studies

For many years, there were ongoing efforts attempting to correlate single gene overexpression, mutation or deletions with outcome. S-phase fraction and other methods of quantifying the proliferative fraction of tumors were moderately and positively associated with pCR rate.(37) Apoptotic index was also reported

Molekuláris tanulmányok

Hosszú éveken keresztül próbálták egyetlen gén túlexpressziójával, mutációjával vagy deléciójával összekapcsolni a daganat kimenetelét. A kórszövettanilag igazolt teljes remisszió foka enyhe vagy pozitív összefüggést mutatott a tumorok proliferatív faktoraival különböző módszerekkel kimutatva, mint például az S-fázis-frakció kimutatása (37). Továbbá az apoptotikus index is pozitív összefüggést mutatott a patológiai teljes válasz fokával. Amíg a HER2 túlexpresszióját vizsgáló tanulmányok különböző mértékben mutattak ki összefüggést a kemoterápiával, addig a p53 protoonkogén státuszát prediktív értékűnek nem mutatták ki annak ellenére, hogy a preklinikai adatok az ellenkezőjét bizonyították. Valamint amíg az mdri expresszió a tumorsejtekben a kórszövettanilag igazolt teljes remisszió valószínűségét csökkentette, a bcl-2 család expressziója növelte.

Ha a nagy teljesítményű gén-expressziós profilt kimutató és proteomikai technológiák elérhetővé válnak,

to be positively associated with pCR rate. HER2-overexpression has been variously reported to correlate with response to chemotherapy or not, while p53 status has not been found to predict chemotherapy response, despite preclinical data to the contrary. Mdr1 expression was reported to reduce the probability of obtaining pCR, while members of the bcl-2 family were not.

Once high throughput gene expression profiling and proteomics technologies became available, these were used to identify multi-gene or multi-protein profiles that could predict outcomes. Our group and others reported that a gene profile based on a few dozen genes could be identified and correlated highly with pCR or clinical response to therapy.(38) Experiments with protein expression profiles have had more limited success. While there is no validated predictor of response to therapy, several candidate profiles are completing their initial validation trials.

a multigén- és multiproteinprofilok előre jelezhetik a daganatos betegség kimenetelét. A mi kutatócsoportunk és más szerzők beszámoltak róla, hogy néhány tucat gén azonosítható, a kórszövettanilag igazolt teljes remisszió erőteljesen összefügg a terápiára adott klinikai válasszal (38). A fehérjeexpressziós profilok vizsgálatával sokkal korlátozottabb siker érhető el. Habár nincs igazolt predikciós értéke a terápiára adott válasz mérésének, néhány profil szerepelhet jelöltként a kezdeti validációs vizsgálatokban.

A génextpressziós profil vizsgálatokor azonosítottak néhány új gént, amelyek a terápiás hatékonyságot jelezhetik: például a map tau expresszió szintje összefügg a taxánokra adott válasszal, illetve annak hiányával (rezisztencia). Több más molekuláris marker vizsgálata van folyamatban (39).

Konklúzió

Az elmúlt 30 évben számos fontos előrelépés történt a preoperatív vagy neoadjuváns kemoterápia terén. Ezek a megfigyelések megalapozták a ke-

Gene expression profile studies have also identified genes that could represent novel therapeutic targets. For instance, map tau expression levels were found to correlate with response (or resistance) to taxanes, while other molecular markers are currently being explored.(39)

Conclusion

Over the past thirty years, there have been many important observations reported in relation to preoperative or neoadjuvant chemotherapy. These observations have established this modality of treatment as an acceptable alternative to the reverse sequence of surgery and chemotherapy in the management of primary breast cancer, providing an outstanding in vivo model for a better understanding of the biological effects of chemotherapy (and other systemic treatments), while resulting in improved breast conservation rates for patients with large and/or locally advanced breast cancers. For locally advanced and inflammatory breast cancers, neoadjuvant chemotherapy represents the

zelés stratégiáját, úgymint a sebészet és a kemoterápia fordított sorrendjét a primer emlőrák kezelésében. Valamint kiváló *in vivo* modelljét szolgáltatták a biológiai hatékonyság, a kemoterápia vagy egyéb szisztémás kezelésnek. Ez a megközelítés az emlőmegtartó műtétek számának növekedését okozta a nagy kiterjedésű és a lokálisan kiterjedt emlőrákok esetében. A lokálisan kiterjedt és a gyulladásos emlőrákoknál a neoadjuváns terápiával ajánlatos kezdeni a terápiát elsősorban antraciklin, taxán és trastuzumab kombinációjával, különösen a HER2-t exprimáló tumorok esetében. A specifikus kezelésre adott válaszok prediktív profiljának jobb megismerésével további haladás várható a primer emlőtumorok kezelésében.

Köszönetnyilvánítás

Meg kell említeni a University of Texas M. D. Anderson Emlőrákkutató Klinika munkatársait és azoknak az emlőrákos nőknek az ezreit, akik részt vettek az elmúlt 30 év klinikai vizsgálataiban.

initial treatment of choice, preferably with the inclusion of an anthracycline and a taxane, as well as trastuzumab for HER2-positive tumors. Further advances are expected with the discovery and validation of predictive profiles of response to specific types of therapy and the identification of novel therapeutic targets in primary breast cancer samples.

Acknowledgments

The author acknowledges the many contributions of his colleagues at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Breast Clinic and the thousands of women with breast cancer who participated in clinical trials over the past thirty years.

Irodalomjegyzék / Reference List

- (1) Hortobagyi G. N., de la Garza S. J., Pritchard K., Amadori D., Haidinger R., Hudis C. A. et al.: The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clinical Breast Cancer* 2005 6(5): 391–401.
- (2) Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C. et al.: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 56(2): 106–130.
- (3) de Koning H. J.: Mammographic screening: evidence from randomised controlled trials. *Annals of Oncology* 2003 14(8): 1185–1189.
- (4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 365(9472): 1687–1717.
- (5) Nowak A. K., Wilcken N. R., Stockler M. R., Hamilton A., Ghersi D.: Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncology* 2004 5(6): 372–380.
- (6) Prowell T. M., Davidson N. E.: What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist* 2004 9(5): 507–517.
- (7) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996 348(9036): 1189–1196.
- (8) Morandi P., Rouzier R., Altundag K., Buzdar A. U., Theriault R. L., Hortobagyi G. N.: The role of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast carcinoma - The M. D. Anderson cancer center evidence-based approach. *Cancer* 2004 101(7): 1482–1489.
- (9) Schwartz G. F., Hortobagyi G. N., Masood S., Palazzo J., Holland R., Page D.: Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, PA. *Human Pathology* 2004 35(7): 781–784.
- (10) Hortobagyi G. N., Buzdar A. U.: Locally advanced breast cancer: a review including the M. D. Anderson experience. In: Ragaz J., Ariel I. M. (eds.): High-Risk breast cancer. Berlin: Springer-Verlag, 1991, 382–415.
- (11) Cristofanilli M., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N.: Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003 8(2): 141–148.
- (12) Fisher B., Bryant J., Wolmark N., Mamounas E., Brown A., Fisher E. R. et al.: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 16(8): 2672–2685.
- (13) van der Hage J. A., van de Velde C. J., Julien J. P., Tubiana-Hulin M., Vandervelden C., Duchateau L.: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001 19(22): 4224–4237.
- (14) Thomas E., Holmes F. A., Smith T. L., Buzdar A. U., Frye D. K., Fraschini G. et al.: The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast

- cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004 22(12): 2294–2302.
- (15) Smith I. C., Heys S. D., Hutcheon A. W., Miller I. D., Payne S., Gilbert F. J. et al.: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002 20(6): 1456–1466.
 - (16) Geisler J., Detre S., Berntsen H., Ottestad L., Lindtjorn B., Dowsett M. et al.: Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001 7(5): 1230–1236.
 - (17) Dixon J. M., Anderson T. J., Miller W. R.: Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective. *European Journal of Cancer* 2002 38(17): 2214–2221.
 - (18) Harris L., Burstein H. J., Gelman R., Hallor M., Smith D., Borges V. et al.: Preoperative trastuzumab and vinorelbine (HN) is a highly active, well-tolerated regimen for HER2 3+/FISH+ Stage II/III breast cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 22, 22 (abst 86), 2003.
 - (19) Hurley J., Doliny P., Velez P., Guatam U., Reis I., Silva O. et al.: High rate of axillary node clearance with neoadjuvant Herceptin, Taxotere, and cisplatin in locally advanced and inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 69[3], 300 (abst 516), 2001.
 - (20) Buzdar A. U., Ibrahim N. K., Francis D., Booser D. J., Thomas E. S., Theriault R. L. et al.: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 23(16): 3676–3685.
 - (21) Ayers M., Symmans W. F., Stec J., Damokosh A. I., Clark E., Hess K. et al.: Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004 22(12): 2284–2293.
 - (22) Pusztai L., Krishnamurti S., Perez C. J., Sneige N., Esteva F. J., Volchenok M. et al.: Expression of BAG-1 and Bcl-2 proteins before and after neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer. *Cancer Investigation* 2004, 22(2): 248–256.
 - (23) Feldman L. D., Hortobagyi G. N., Buzdar A. U., Ames F. C., Blumenschein G. R.: Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986, 46: 2578–2581.
 - (24) Buzdar A. U., Valero V., Theriault R. L., Frye D., Green M., Booser D. et al.: Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *Breast Cancer Research & Treatment* 2003 82[Suppl 1], S69 (abst 302).
 - (25) Gianni L., Baselga J., Eiermann W., Guillem P. V., Semiglazov V., Lluch A. et al.: Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clinical Cancer Research* 2005 11(24 Pt 1): 8715–8721.

- (26) Abu-Farsakh H., Sneige N., Atkinson E. N., Hortobagyi G. N.: Pathologic Predictors of Tumor Response to Preoperative Chemotherapy in Locally Advanced Breast Carcinoma. *The Breast Journal* 1995 1(1): 96–101.
- (27) Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., Ferrari L., Luini A., Greco M. et al.: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990 82(19): 1539–1545.
- (28) Rouzier R., Perou C. M., Symmans W. F., Ibrahim N., Cristofanilli M., Anderson K. et al.: Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 2005 11(16): 567–885.
- (29) Guarneri V., Broglio K., Kau S. W., Cristofanilli M., Buzdar A. U., Valero V. et al.: Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006 24(7): 1037–1044.
- (30) Hennessy B. T., Gonzalez-Angulo A. M., Hortobagyi G. N., Cristofanilli M., Kau S. W., Broglio K. et al.: Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer* 2006 106(5): 1000–1006.
- (31) Hennessy B. T., Hortobagyi G. N., Rouzier R., Kuerer H., Sneige N., Buzdar A. U. et al.: Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2005 23(36): 9304–9311.
- (32) Burstein H. J., Harris L. N., Kaelin C. M., Christian R. L., Parker L. M., Gelman R. et al.: Preoperative Herceptin and paclitaxel (Taxol) for HER2 overexpressing stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 20, 26a (abst 100).
- (33) Hurley J., Doliny P., Silva O., Gomez-Fernandez C., Reis I., Velez P. et al.: Neoadjuvant Herceptin/Taxotere/Cisplatin in the Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 21, 50a (abst 196).
- (34) Chang J. C., Mohsin S., Weiss H., Hilsenbeck S. G., Gutierrez C., Lucci A. et al.: Induction of apoptosis without change in cell proliferation in primary breast cancers with neoadjuvant trastuzumab. *Breast Cancer Research & Treatment* 2003 82[Suppl 1], S13 (abst 24).
- (35) Harris L., Burstein H. J., Gelman R., Hallor M., Smith D., Borges V. et al.: Preoperative trastuzumab and vinorelbine (HN) is a highly active, well-tolerated regimen for HER2 3+/FISH+ Stage II/III breast cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2003 22, 22 (abst 86).
- (36) Limentani S. A., Brufsky A. M., Erban J. K., Jahanzeb M., Lewis D., Blumenthal R. D.: Dose dense neoadjuvant treatment of women with breast cancer utilizing docetaxel, vinorelbine and trastuzumab with growth factor support. *Breast Cancer Research & Treatment* 2003 82[Suppl 1], S55 (abst 240).

- (37) Thor A. D., Jeruss J. S.: Prognostic and Predictive Markers in Breast Cancer. In: Bona-donna G., Hortobagyi G. N., Gianni A. M. (eds.): *Textbook of Breast Cancer - A Clinical Guide to Therapy*. London, UK: Martin Dunitz Ltd., 2001, 63–84.
- (38) Ayers M., Symmans W. F., Stec J., Damokosh A. I., Clark E., Hess K. et al.: Gene ex-pression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluo-rouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004 22(12): 2284–2293.
- (39) Rouzier R., Rajan R., Wagner P., Hess K. R., Gold D. L., Stec J. et al.: Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 102(23): 8315–8320.

9 7 8 9 6 3 5 0 8 7 5 7 0

13 Kemény Lignond

Kemény László
Königsberg László